UNIVERSITÉ PARIS-VI

FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N° 4

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Alain, Henri, Patrick BLUM

Né le 16 Septembre 1943 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PAR LE CATAPRESSAN

Président : Monsieur P. MILLIEZ (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI^e^

1970

UNIVERSITE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS

-:-

Année 1970 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Alain, Henri, Patrick BLUM

Né le 16 septembre 1943 à Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PAR LE CATAPRESSAN

-:-

Président : Monsieur P. MILLIEZ (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme

A mes parents

A tous ceux que j'aime

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523705_0084

A Monsieur le Professeur Paul MILLIEZ

Doyen de l'Unité d'Enseignement et de Recherche de Paris-Broussais

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse

En témoignage de notre profond respect

A Monsieur le Docteur Didier FRITEL

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux de Paris

A qui nous devons le sujet de cette thèse

Avec l'expression de notre gratitude et en témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect

A Monsieur le Docteur Yves SUQUET

Chez qui nous avons effectué
notre stage interné

En témoignage de ma respectueuse
et profonde reconnaissance

A mes Maîtres de la Faculté

A mes Maîtres des Hôpitaux

En hommage respectueux

LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE

PAR LE CATAPRESSAN

-:-

INTRODUCTION

L'élévation de la pression artérielle (HTA) est un symptôme fréquemment rencontré chez l'adulte. Trop souvent inexpliquée, l'H.T.A. évolue pour son propre compte et ses complications peuvent être rapidement redoutables pour les malades.

Actuellement, le médecin ne peut que proposer un traitement symptomatique à ces malades à l'exception bien sûr des cas d'HTA secondaires à des lésions accessibles à la chirurgie. Ainsi tout nouveau médicament à visée hypotensive est-il le bienvenu.

Il existe déjà de nombreux traitements de l'HTA : des médicaments, tous très différents quant à leurs propriétés et leurs modes d'action, peuvent normaliser ou au moins minimiser les chiffres de la pression artérielle (TA) quand le repos seul, associé à un régime pauvre en sodium ne suffit pas.

Le meilleur traitement de l'HTA reste donc médicamenteux. Il existe beaucoup de produits, en France, à la disposition du médecin. Cependant, malgré cette apparente abondance, on espère toujours cette drogue idéale, qui dans

tous les cas, raménerait la pression artérielle du malade (debout et couché) à des chiffres normaux, cela sans aucun autre effet secondaire de façon permanente, en dépit d'un traitement d'une durée illimitée.

En attendant ce miracle, les recherches continuent et si les chimiothérapeutes ne trouvent pas la perfection, du moins espèrent-ils s'en rapprocher.

C'est dans ce cadre qu'a été découvert en 1962 puis étudié un nouveau dérivé de l'Imidazoline : le 2-(2,6 dichlorophenylamine) 2-Imidazoline, hydrochloride.

Ce corps s'est avéré d'emblée être un hypotenseur intéressant. Il a été expérimenté sous le numéro de code : St 155 ou encore Catapressan.

Le but de ce travail est de résumer les travaux de recherches effectués sur le Catapressan de passer en revue les essais cliniques du produit et de le situer dans le traitement rationnel de la maladie hypertensive.

-:-

GENERALITES

Fréquente chez l'adulte, presque banale chez le vieillard, la maladie hypertensive (HTA) est responsable directement ou indirectement dans les pays industrialisés, d'un tiers des décès. Dépistée à tout âge, l'HTA est également remarquable par son évolution capricieuse : souvent assez bien tolérée par les personnes âgées, elle peut tuer un adulte jeune.

L'HTA est souvent ou plutôt devrait être toujours découverte au cours d'un examen médical systématique. Souvent négligée, elle est prise en considération à l'occasion de signes d'intolérance : céphalées, souvent occipitales survenant dès le réveil ; des bourdonnements d'oreilles, des vertiges ou lipothymies ; la vision de mouches volantes, des éblouissements, le passage de points lumineux devant les yeux, la sensation de voir du brouillard ; des épistaxis récidivantes, parfois rebelles ; une dyspnée d'effort. Enfin l'HTA peut être évoquée au cours d'accidents évolutifs graves : ramollissements cérébraux, hémorragies méningées, cérébrales ou cérébroméningées ; accidents oculaires (amaurose).

Le diagnostic positif de l'HTA repose sur un seul geste : la mesure de la pression artériel-

le (TA). La prise de la TA est un acte médical banal, qui fait partie de l'examen clinique du patient. D'ailleurs, la clientèle âgée du praticien ne consulte en général que pour "faire prendre sa tension", sans préjuger de la qualité de la mesure déterminée et de la valeur de la médication rituelle qui est prescrite.

Le collapsus, c'est-à-dire l'effondrement brutal de la TA, alarme vite le médecin et déclenche toute une série de mesures urgentes. Au contraire, l'élévation de la pression artérielle est bien souvent moins spectaculaire et par conséquent un peu négligée sinon considérée avec légèreté. "La tension est bonne, un peu forte...".

L'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) a voulu définir les limites de l'hypertension artérielle. Un hypertendu est un malade dont la TA est égale ou supérieure à

TA systolique : 160 mm Hg (tor)
TA diastolique : 95 mm Hg

Cependant, vers l'âge de 30 ans, une TA supérieure à 140/90 mm Hg doit déjà paraître suspecte. Une règle simple précise que la pression artérielle normale diastolique est à peu près égale à la moitié de la TA systolique plus 10, en mm Hg.

Encore cette mesure de la TA doit-elle être faite dans des conditions parfaites : le sujet debout, puis couché au repos depuis un quart d'heure, éventuellement en comparant les mesures prises aux quatre membres. Le matériel nécessaire doit aussi être en parfait état de fonctionnement : sthétoscope avec membrane et lyre bien serrée, manomètre dont le brassard

supporte une pression suffisante et qu'il soit également étalonné.

Une fois établi le diagnostic d'HTA, il convient d'en préciser l'évolution possible par un bilan soigneux clinique, électroradiologique et biologique :

- étude du retentissement de l'HTA sur le coeur, les poumons et les gros vaisseaux (auscultation, électrocardiogramme, étude radiologique à la recherche d'une hypertrophie ventriculaire gauche, d'un anévrisme de l'aorte). On éliminera la possibilité d'existence d'une coarctation aortique passée inaperçue dont le traitement chirurgical n'est pas notre propos ;

- l'examen du fond d'oeil apprécie l'état des vaisseaux de la rétine, une tonométrie est pratiquée. Parfois, l'examen montre des lésions spécifiques : le diabète est très fréquemment associé à l'HTA ;

- étude des fonctions rénales (bilan ionique du sang et des urines, étude des clearances de l'urée et de la créatine, examen cytobactériologique des urines, urographie intraveineuse) ;

- examen neurologique complet (séquelles d'accident cérébro-vasculaire, hémiplégie...).

Ce bilan initial est très important. Il permettra d'une part de surveiller l'évolution de la maladie ; d'autre part, et ce n'est pas là le moindre, de contrôler l'efficacité du traitement qui aura été institué.

Car toute HTA doit être traitée. Le traitement des HTA essentielles et des HTA secondaires non curables par la chirurgie reste médicamenteux. Sa prescription assure au malade une espérance de vie accrue, tout en réduisant le risque de complications cardiovasculaires, neurologiques et rénales. Ce traitement sera permanent, semblable ainsi à celui du malade diabétique, nécessitant des contrôles périodiques afin d'en adapter la posologie, ou d'en changer en cas d'échec.

Avant d'envisager le traitement de l'HTA essentielle, il convient de passer en revue les HTA secondaires d'origine rénale et surrénale.

Les HTA d'origine rénale sont en rapport soit avec une néphropathie bilatérale (les glomérulonéphrites chroniques dont le traitement étiologique est nul ; les pyélonéphrites ascendantes parfois curables chirirgucalement ; les malformations congénitales des reins telle que la polykystose, sont sans traitement), soit avec une anomalie rénale unilatérale, parenchymateuse (aplasie congénitale ou acquise d'un rein : tuberculose rénale), artérielle (sténose, thrombose, anévrisme d'une ou des deux artères). Le diagnostic en est assuré par différents examens complémentaires, surtout radiologiques (urographie intra-veineuse avec technique du "wash-out" et artériographie).

Les HTA d'origine surrénale peuvent être dues à une tumeur de la médulo-surrénale, c'est le phéochromocytome (l'HTA paroxystique instable devient souvent permanente). Le diagnostic en est fait par :

- la sudation
- les troubles de la glyco-régulation

- le test à la régitine
- le dosage des catécholamines urinaires
- une artériographie sélective, actuellement préférée à la technique du rétro-pneumopéritoine.

Le traitement est chirurgical ; il faut aussi se rappeler qu'il existe des localisations aberrantes de ces tumeurs.

Les hypertensions d'origine surrénale peuvent être également dues à des troubles de la cortico-surrénale : l'hypercorticisme de la maladie de Cushing où l'HTA n'est qu'un symptôme et l'hyperaldostéronisme primaire de Conn (dû, en règle générale à un adénome ; son seul signe valable étant l'hypokaliémie ; le traitement est chirurgical).

Malgré une enquête étiologique approfondie, 60 % des HTA restent inexpliquées. Elles sont alors dites "essentielles". Leur pathogénie étant totalement indéterminée, le traitement médicamenteux reste empirique et symptomatique. Il se fonde sur quelques notions physiologiques.

La pression artérielle (TA) est égale au produit des résistances périphériques par le débit cardiaque. La TA est évidemment fonction aussi du volume sanguin. Tous ces paramètres sont contrôlés plus ou moins directement par le système nerveux autonome.

Le but du traitement est la normalisation de la TA en position debout et si possible en position couchée. Le traitement doit être précoce, l'accélération des processus d'athérosclérose étant considérable avec l'élévation de la TA systolique. Il doit être régulier et continu ; son interruption diminue ou annule son effica-

cité. C'est un traitement quotidien, routine peu spectaculaire, mais dont l'efficacité ne peut être jugée qu'à long terme. L'HTA est une maladie chronique pouvant frapper des adultes jeunes ; il convient donc que son traitement soit simple, ambulatoire, limité dans ses effets secondaires, l'activité professionnelle devant rester autant que possible normale.

Le traitement actuel de l'HTA comporte : une base fondamentale, constituée par un régime pauvre en sodium, une certaine hygiène de vie (repos, arrêt du tabagisme) et peut-être les sédatifs.

Ces données de base suffisant rarement à normaliser la TA, il devient nécessaire de prescrire des médicaments hypotenseurs.

A part sont les diurétiques qui, d'une part ont des vertus hypotensives et d'autre part, potentialisent les médicaments hypotenseurs.

Les médicaments hypotenseurs proprement dits sont :

- les réserpiniques, contre-indiqués chez les malades présentant des antécédents d'ulcus gastro-duodénal, des troubles psychiques ;

- l'hydralazine qui augmente le débit cardiaque, inconvénient chez les coronariens ;

- la guanéthidine qui provoque une hypotension orthostatique, sa contre indication est l'insuffisance rénale et les antécédents coronariens ;

- les ganglioplégiques, qui présentent les mêmes inconvénients ;

- l'alpha-méthyl-dopa qui peut provoquer une hypotension orthostatique, des troubles psychiques ;

- le guanoxan qui présente des effets secondaires superposables à ceux de la guanéthidine ;

- les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase sont délicats à prescrire du fait de leurs nombreux risques d'intolérance.

Un nouveau médicament hypotenseur dérivé de l'imidazoline, le CATAPRESSAN, a été expérimenté depuis quelques années. Nous allons essayer de le situer dans le cadre de la maladie hypertensive.

-:-

PHARMACOLOGIE

Le groupement chimique imidazole est connu depuis de longues années. Des dérivés de l'imidazoline sont déjà utilisés en thérapeutique : la naphazoline et la tétrahydrazoline sont des vaso-constricteurs locaux prescrits en gouttes nasales pour traiter les corizas.;

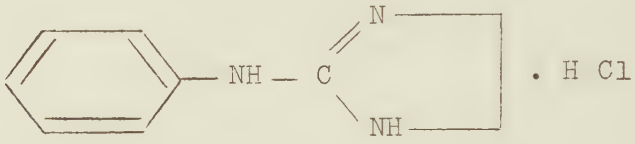
la tolazoline et la phentolamine sont des produits vasodilatateurs sympathicolytiques et stimulant la sécrétion gastrique ;

la phentolamine (régitine) est utilisée comme test-diagnostic des phéochromocytomes. Une action sédative appartenant au groupe chimique imidazoline a été observée comme effet secondaire à propos de la naphazoline et de ses dérivés.

En 1962, STAEHLE a synthétisé un nouveau dérivé de l'imidazoline, le corps St 155. Les premiers essais pharmacologiques ont mis en évidence, en plus d'actions déjà connues du groupe, certaines autres propriétés qui ne manquèrent pas de surprendre.

En effet, au lieu de la vasoconstriction nasale, on observa une sédation, une baisse de la pression artérielle, une bradycardie et une sécheresse de la bouche.

Ces "phénomènes secondaires" motivèrent une étude plus approfondie du St 155. Ceci est symbolique, comme quoi en médecine, beaucoup de découvertes dépendent encore du hasard.



Catapressan St 155

Le 2-(2,6 dichlorophénylamino) - 2 imidazoline, hydrochloride est une nouvelle substance hypotensive dont les propriétés sont :

1°/ une activité alpha-sympathicominétique

2°/ une inhibition des centres vasomoteurs

3°/ une sédation.

Sur le plan physique, le CATAPRESSAN se présente comme une poudre blanche, soluble dans l'eau.

L'administration intra-veineuse de CATAPRESSAN chez l'animal (un rat anesthésié par l'uréthane, vagotomisé et prémédiqué par l'atropine) entraîne une élévation brève et initiale de la pression artérielle (TA), suivie d'une baisse stable et durable de la TA avec bradycardie et une inhibition des barorécepteurs cardiovasculaires. L'élévation initiale de la TA est accompagnée d'une contracture de la membrane nictitante et d'une mydriase. On observe également une élévation de la glycémie. Ceci fait penser que la phase initiale d'élévation

de la TA est due à une activation du système nerveux sympathique.

La même expérience faite sur un animal décérébré ne montre plus la réaction biphasique précédemment décrite. On observe simplement une élévation durable de la TA.

Quatre hypothèses se présentaient pour expliquer l'effet hypotenseur du CATAPRESSAN :

- une diminution du débit cardiaque, par une action inotrope négative est exclue (la TA ne baisse pas après injection de CATAPRESSAN chez l'animal spinal) ;

- une action périphérique par vasodilatation myogénique est pareillement exclue ;

- une activation du système vagal est elle aussi exclue expérimentalement (le CATAPRESSAN agit même après administration d'atropine ou après vagotomie) ;

- le blocage du système nerveux sympathique reste seul à envisager. Des expérimentations ont été faites pour déterminer si l'effet hypotenseur du CATAPRESSAN était dû à un blocage des fibres pré- et post-ganglionnaires sympathiques. La stimulation élective de ces fibres ne met pas en évidence un quelconque effet blocant par le St 155. Le site d'action du CATAPRESSAN semble donc directement au niveau du centre vasomoteur sympathique. Cette hypothèse a été confirmée par de nombreuses expériences : chez le chien anesthésié au pento-barbital, l'introduction de petites doses de CATAPRESSAN (un micro-gramme par kg) directement dans le quatrième ventri-

cule diminue de façon nette et persistante la TA. On n'observe pas de modifications sensibles du débit cardiaque ou des résistances périphériques. L'administration dans le quatrième ventricule du produit reproduit fidèlement les caractéristiques de la phase hypotensive observée lorsque l'on injecte le CATAPRESSAN par voie générale à doses beaucoup plus élevées. Chez le Chat, l'injection du CATAPRESSAN directement dans l'artère vertébrale (1/4 à 2 microgrammes par kg) détermine une baisse considérable de la TA, proportionnelle à la dose administrée. Les mêmes doses administrées simplement par voie générale ne modifient guère la TA du Chat. On peut remarquer que le volume de la rate chez le Chat subit une augmentation immédiate après administration centrale de CATAPRESSAN.

Le métabolisme du CATAPRESSAN a été étudié chez le Rat, le Chien et l'homme. Il a été utilisé du CATAPRESSAN comportant du 14 C sur le noyau imidazole. Pour des raisons techniques, il fut nécessaire d'administrer de fortes doses de CATAPRESSAN. La résorption est rapide par voie buccale aussi bien que par voie parentérale, maximum après deux heures, la concentration tissulaire est plus élevée que la concentration sanguine.

Ensuite, on observe une concentration de la radioactivité au niveau des reins et de l'intestin. Le produit est entièrement excrété en 48 heures (deux tiers dans les urines, un tiers dans les selles, quel que soit le mode d'administration). 60 % du 14 C excrétés appartiennent encore à du CATAPRESSAN actif. Quatre métabolites au moins ont été mis en évidence dont l'un hydroxylé (le St 666). On a pu également montrer un cycle hépatique du CATAPRESSAN chez le Rat.

TOXICOLOGIE

Les recherches faites sur la toxicité aiguë et chronique du CATAPRESSAN ont montré que le produit présente, même après une longue administration, une excellente tolérance. Une enquête a été faite chez le rat, la souris et le lapin afin de dépister une éventuelle action tératogène ou abortive.

Les résultats expérimentaux chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'action nuisible du CATAPRESSAN.

-:-

ETUDE CLINIQUE DU CATAPRESSAN

Il est naturel qu'un produit nouveau, possédant des vertus hypotensives intéressantes, sans toxicité particulière, devienne un médicament.

Le CATAPRESSAN se présente sous deux formes :

- comprimé dosé à 0,150 mg
- ampoule dosée à 0,150 mg pour injection sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

Le principe actif est le chlorhydrate de 2-(2,6 dichlorophénylamino)-2 imidazoline (St 155).

Il est nécessaire de séparer l'étude clinique du CATAPRESSAN sous forme de comprimé et sous sa forme d'ampoule injectable ; les conditions d'administration et les indications n'étant pas les mêmes.

Monsieur le Docteur FRITEL nous a permis d'exploiter les observations des malades qu'il a traités par le CATAPRESSAN, à l'occasion de l'expertise clinique de ce produit qu'il a réalisée dans son service.

Dix malades ont été traités par le CATAPRESSAN injectable ; il s'agit de malades hospita-

lisés pour HTA sévère ou maligne. L'âge des malades s'échelonne entre 31 et 55 ans. Dans tous les cas, l'HTA est connue depuis plusieurs années, 8 de ces malades présentaient une HTA essentielle. Ce diagnostic n'a été admis qu'après avoir éliminé toutes les causes rénales et surrénales grâce aux examens suivants : urographies intra-veineuses, artériographie rénale, dosage des catécholamines urinaires et des électrolytes plasmatiques.

Deux malades présentaient une HTA d'origine rénale. La TA des malades, tous hospitalisés, a été mesurée et contrôlée en position couchée.

Les chiffres de la pression artérielle systolique s'échelonnaient entre 210 et 280 mm Hg ; les chiffres de la pression diastolique, plus difficiles à apprécier, s'échelonnaient entre 130 et 180 mm Hg.

Tous ces malades présentaient une insuffisance rénale, majeure dans quatre cas.

Enfin, ces malades présentaient tous une nette hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme. L'examen du fond d'oeil montrait 6 fois un stade II et 4 fois un stade III.

La pression de l'artère centrale de la rétine variait de 70 à 100 mm de Hg. Ces dix sujets étudiés présentaient donc une HTA sévère et trois cas de HTA maligne avec insuffisance rénale majeure.

Le traitement a été conduit de la façon suivante : pendant deux jours, tant que l'état du malade le permettait, il a été pratiqué une mise en observation. La TA a été contrôlée de

façon à éliminer l'influence hypotensive du repos. En dehors d'un bilan viscéral, recherchant un retentissement rénal, cardiaque ou oculaire, des dosages du sodium, du potassium, chlore, de la réserve alcaline, du glucose, de l'acide urique, du cholestérol total, des transaminases SGOT et SGPT, de la bilirubine, tout cela dans le sang, de la protéinurie des 24 heures furent pratiqués chez tous les malades sauf quatre qui eurent un bilan humoral incomplet. Le traitement a duré de trois à douze jours.

La posologie a toujours été de 450 microgrammes de CATAPRESSAN par jour, soit une ampoule à 150 gammas toutes les huit heures. La voie intra-musculaire a été utilisée 6 fois, la voie sous-cutanée 2 fois et la voie intra-veineuse 2 fois.

Avant d'étudier les résultats du traitement, nous allons nous attarder sur la tolérance de ce nouveau médicament. Elle a été excellente chez 8 malades sur 10, 2 malades ont présenté des troubles, l'un une somnolence modérée associée à des troubles psychiques de type dépressif, ceux-ci ont disparu à l'arrêt du traitement ; l'autre par contre avait déjà des antécédents psychiatriques de type dépressif. Le CATAPRESSAN a provoqué chez ce malade une asthénie et une très nette tendance dépressive qui a persisté plusieurs semaines après l'arrêt du traitement et a nécessité un traitement médicamenteux anti-dépresseur. Au point de vue humoral, la tolérance a été satisfaisante, aucune modification due au traitement en particulier de la glycémie n'a été constatée.

Un malade a présenté de légers troubles dus à l'hypotension orthostatique.

Quant aux résultats du traitement lui-même, ils sont également satisfaisants. Chez une seule malade, la TA est restée insensible au CATAPRESSAN. On enregistre donc neuf succès dont quatre excellents. Il est remarquable de constater que tous ces malades avaient déjà été traités, en vain, par différents hypotenseurs majeurs.

Il est à noter qu'aucune différence appréciable de la qualité hypotensive du CATAPRESSAN n'a été observée quelle que soit la voie d'introduction du produit. Une injection intramusculaire de 150 gammas toutes les huit heures de CATAPRESSAN semble la méthode la plus pratique. Deux observations vont illustrer ces résultats.

Observation n° 51 -

Monsieur Z., 50 ans, est porteur d'une HTA essentielle découverte il y a 5 ans. Hospitalisé, il présente une TA à 230-130. Il présente également une insuffisance rénale importante avec une clearance de la créatinine réduite à 33 ml/mn, un fond d'oeil au stade II. La pression de l'artère centrale de la rétine (PAR) est de 70 mm de Hg.

Pendant 5 jours, Monsieur Z. a reçu du CATAPRESSAN à raison d'une ampoule toutes les huit heures par voie intra-musculaire. En 36 heures, la TA tombe à 160-100. En fin de traitement, la TA est à 160-95. La glycémie qui a été à 1,18 g est restée à 1,05 g/l. La tolérance a été excellente, aucun trouble clinique n'a été observé. La TA a été presque normalisée chez ce malade hypertendu de longue date.

o

Observation n° 56.

Madame D., 32 ans, présente une HTA maligne essentielle connue depuis 6 ans. Hospitalisée, malgré un traitement comportant guanéthidine, alpha-méthyl-dopa, thiazidique et spironolactone, la TA est à 220-130. Il existe une très grave insuffisance rénale (urée sanguine à 2 g/l, clearance de la créatinine 9,7 ml/mn). Le fond d'oeil est au stade III. La PAR est à 80. Il existe une hypertrophie ventriculaire gauche très importante.

Un traitement par le CATAPRESSAN, trois ampoules par jour en intra-musculaire a été institué. Le traitement a été poursuivi pendant 12 jours. La tolérance a été parfaite mais les résultats ont été nuls sur les chiffres tensionnels, ceux-ci n'ont pas varié.

-:-

Le CATAPRESSAN, sous forme de comprimé, a été expérimenté cliniquement chez cinquante malades, vingt sept hommes et vingt trois femmes, tous adultes. Dix malades furent hospitalisés afin d'étudier sur eux l'effet du médicament : contrôle des variations tensionnelles quotidiennes et surveillance des constantes biologiques sanguines et urinaires. Les autres furent traités à titre ambulatoire, sans qu'aucune entrave n'ait été apportée à leur activité.

Ils furent suivis régulièrement en consultation, tous les mois, puis tous les deux mois. L'âge des malades varie de 31 à 63 ans ; il s'agit donc de malades hypertendus encore jeunes puisque l'âge moyen est de 47 ans. La plupart des malades (46) présentaient une HTA essentielle connue depuis plusieurs années. L'HTA essentielle n'a été évoquée qu'après bilans radiologique et biologique complets. Quatre malades présentaient une HTA d'origine rénale, deux dues à une pyélonéphrite chronique, un cas d'HTA rapporté à une néphrite interstitielle, enfin un malade présentait une protéinurie ancienne.

Les chiffres initiaux de la pression artérielle s'échelonnaient entre 160 et 260 mm de Hg pour la pression systolique, entre 80 et 140 mm de Hg pour la pression disatolique. 17 malades ressentaient des troubles fonctionnels notables en rapport avec leur HTA, ces

troubles consistaient en des céphalées, des visions de mouches volantes, des sensations vertigineuses et enfin des bourdonnements dans les oreilles.

Seuls les quatre malades atteints d'HTA d'origine rénale présentaient une insuffisance rénale. Tous les malades ont subi un examen du fond d'oeil associé à une prise de la pression de l'artère centrale de la rétine. L'examen fut normal chez 21 malades, 13 présentaient un stade I, 13 également un stade II, c'est-à-dire des signes du croisement, enfin 3 un stade III : atteinte artériolaire avec hémorragie et exsudat. L'électrocardiogramme s'est montré normal chez 35 malades.

En résumé les cinquante malades traités par le CATAPRESSAN en comprimés peuvent être répartis en trois grandes catégories :

- dix-neuf malades présentaient une HTA avec une pression artérielle diastolique inférieure à 110 mm de Hg. Chez ces sujets, le fond d'oeil était en général normal ou au stade I et l'électrocardiogramme normal aussi ;

- vingt-sept malades présentaient une HTA modérée avec une pression diastolique à 110 à 120 mm de Hg. Le fond d'oeil et l'électrocardiogramme étaient également modérément perturbés, stade I à II pour le premier examen, normal ou une légère hypertrophie ventriculaire gauche pour le second ;

- quatre malades présentaient une HTA sévère avec une pression artérielle diastolique à 130 ou 140 mm de Hg. Chez ces malades, le fond d'oeil était au stade II ou III et

l'électrocardiogramme montrait l'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche.

Le traitement fut institué après que chaque malade eut subi un bilan viscéral clinique et biologique très complet à la recherche d'un retentissement rénal, cardiaque et oculaire, témoin de la gravité de la maladie hypertensive. Les examens biologiques sanguins et urinaires suivants ont été pratiqués de façon systématique :

- ionogramme sanguin : Na-K-Cl-Réserve alcaline
- cholestérolémie totale et lipidémie totale
- uricémie
- glycémie
- bilirubinémie
- transaminases SGOT et SGPT
- albuminurie.

Durant le traitement, les malades furent suivis régulièrement en consultation tous les mois puis tous les deux mois. En fin de traitement, le même bilan, souvent un peu simplifié, fut refait aux malades. Enfin, il faut rappeler que ces observations sont extraites d'une expertise clinique ; aussi, les malades n'ont reçu comme médication que le CATAPRESSAN à l'exclusion de tout autre produit. En particulier, les malades n'ont pas reçu de diurétique. Le régime était normalement salé.

La durée du traitement a varié de façon assez considérable : 10 jours pour les dix malades hospitalisés ; ils restèrent en observation pendant 5 jours afin de vérifier que le repos seul ne ramenait pas la TA à des valeurs normales.

Les malades ambulatoires ont reçu du CATAPRESSAN, certains pendant un mois, d'autres douze mois ; pour la moitié des malades le traitement a varié de 2 à 6 mois.

Les comprimés sont dosés à 150 microgrammes de CATAPRESSAN. Le traitement a toujours commencé par un comprimé le soir au coucher ; puis il a été majoré par l'adjonction de CATAPRESSAN par demi-comprimé. La posologie maximale a été de trois comprimés. Trois malades ont reçu un comprimé et demi par jour, 33 malades en ont reçu deux par jour ; enfin 14 malades ont pris trois comprimés par jour.

Les résultats du traitement par le CATAPRESSAN oral doivent être interprétés d'une part en fonction des variations des chiffres tensionnels et de l'évolution des signes fonctionnels que pouvaient ressentir les malades, d'autre part en fonction de la tolérance de ce nouveau médicament.

Nous verrons que l'action hypotensive et la mauvaise tolérance sont souvent intriquées.

Sur cinquante malades, dix seulement avaient été hospitalisés dix jours.

En général, les troubles fonctionnels (présents chez 17 malades) ont disparu ou ont été atténués avec le temps. Seuls deux malades qui n'ont pas pu supporter le traitement ou qui l'ont abandonné de façon prématurée virent leurs troubles, des céphalées occipitales, persister.

Chez trente et un malades (dont 8 étaient hospitalisés), les chiffres tensionnels diasto-

liques et systoliques ont diminué de façon notable, dans quelques cas ils ont même été normalisés.

La tolérance est également très variable. Dans une certaine mesure, elle influe sur la conduite du traitement, empêchant d'augmenter les doses de CATAPRESSAN ou même obligeant à l'arrêt du traitement lui-même.

Sur cinquante malades, 26 ont ressenti des troubles indésirables à des degrés divers. Le trouble le plus fréquent a été la somnolence, 19 cas dont 7 sévères. Plus rare a été la sécheresse de la bouche, 4 cas dont 2 mal tolérés. Enfin il a été noté deux cas, chacun de vertiges, de nausées et d'asthénie ou de fatigue.

La somnolence est en règle générale surtout nette au début du traitement ; elle s'est atténuée par la suite chez certains malades ; chez d'autres, elle a persisté durant tout le traitement empêchant de passer à la posologie supposée optima de trois comprimés par jour.

La sécheresse de la bouche, survenue chez quatre patients, a persisté pendant toute la durée du traitement. Cependant deux faits négatifs ont été constatés : d'une part l'absence d'hypotension orthostatique, systématiquement recherchée chez nos cinquante patients. Et chez les malades de sexe masculin, traités de façon ambulatoire d'autre part, il n'a jamais été constaté d'impuissance sexuelle.

En résumé, sur cinquante, trente cinq malades ont bien toléré le CATAPRESSAN, dont vingt quatre très bien. Par contre, cinq ne l'ont supporté qu'à petites doses et dix l'ont mal toléré.

Sur le plan humoral, il a été attaché une certaine importance à la glycémie, étant donné les propriétés pharmacologiques du CATAPRESSAN et la fréquence du diabète sucré, d'ailleurs souvent associé à l'HTA.

Trente six malades ont eu leur glycémie contrôlée avant et après traitement. La glycémie n'a varié que chez cinq malades, quatre fois dans des limites presque physiologiques, l'amplitude de variation étant au maximum de 0,15 g/l. Une cinquième fois chez un diabétique patent, équilibré par les sulfamides hypoglycémiants, la glycémie est passée de 1,33 à 2,05 g/l, ce qui a entraîné l'arrêt du traitement par le CATAPRESSAN.

Par ailleurs, les autres contrôles humoraux effectués : le ionogramme sanguin, les transaminases plasmatiques, la recherche d'albuminurie, tout cela n'a rien révélé d'anormal.

Les résultats sur les chiffres tensionnels doivent être séparés selon que les patients ont été ou non hospitalisés. L'hospitalisation est certainement un facteur important dans la prise des médicaments. Sur quarante malades traités de façon ambulatoire, l'abaissement tensionnel a été excellent chez neuf malades ; la pression artérielle systolique a baissé d'au moins 30 mm de Hg ; chez sept malades les chiffres tensionnels ont été normalisés, chez sept autres malades, la baisse de ces chiffres a été notable.

Par contre, chez huit autres patients les chiffres systoliques n'ont diminué que de moins de 20 mm de Hg et la pression diastolique n'a pas varié.

Enfin 16 cas de résultats nuls.

Au total, sur quarante hypertendus soumis à à un régime normalement salé, le CATAPRESSAN a fait preuve d'une réelle efficacité chez 16 malades (soit 40 %). Il faut noter que les neuf excellents résultats ont été obtenus avec une posologie de TROIS comprimés de CATAPRESSAN par jour. Les résultats moyens et nuls étaient surtout obtenus avec une posologie inférieure à deux comprimés par jour. Sur les dix malades hospitalisés on relève quatre excellents résultats avec normalisation des chiffres tensionnels, trois bons résultats, trois cas avec résultats moyens ou nuls. Au total, le CATAPRESSAN a été efficace sur 70 % des malades hospitalisés, avec une posologie réduite à deux comprimés par jour.

La posologie paraît devoir être de trois comprimés par jour de CATAPRESSAN, soit 150 microgrammes trois fois par jour. Cependant, devant la relative fréquence de troubles parasites secondaires au traitement, essentiellement à cause de la somnolence, la posologie efficace ne peut pas toujours être atteinte.

Il convient de commencer le traitement avec un comprimé le soir au coucher et d'augmenter ensuite, selon la tolérance, les doses de CATAPRESSAN par demi-comprimés répartis dans la journée afin d'éviter la somnolence due au CATAPRESSAN.

-:-

Observation n° 2 -

Monsieur J. a 42 ans. Il souffre d'une HTA essentielle connue depuis trois ans. Sa TA est à 200/130 mm de Hg. Il se plaint de céphalées, le fond d'oeil présente un stade II, la pression de l'artère centrale de la rétine (PAR) est à 70 mm de Hg, l'électrocardiogramme pratiqué montre une hypertrophie ventriculaire gauche modérée. Le bilan humoral est à peu près normal, exception faite de la glycémie, qui est de 1,15 g/l.

Monsieur J. est traité par le CATAPRESSAN à raison d'un comprimé trois fois par jour, pendant quatre mois. Les céphalées disparaissent rapidement. En fin de traitement la TA, debout et couché, est à 160/110 mm de Hg, le fond d'oeil n'est plus qu'au stade I, la PAR normalisée à 40 mm de Hg, l'électrocardiogramme est redevenu normal ; par contre, la glycémie est légèrement montée à 1,25 g/l. L'effet thérapeutique du CATAPRESSAN sur les chiffres tensionnels et les troubles fonctionnels a été dans cette observation excellent. Il faut cependant noter que le malade s'est plaint pendant son traitement d'une légère somnolence.

o

Observation n° 16 -

Madame P. a 38 ans. Elle présente une HTA es-

sentielle connue depuis dix ans. La TA est à 170/100 mm de Hg. Elle se plaint de céphalées. Le bilan clinique et biologique est globalement normal. Elle reçoit comme traitement un comprimé de CATAPRESSAN trois fois par jour pendant sept mois. Les céphalées ont bientôt disparu. En fin de traitement, le bilan pratiqué est encore normal ; la TA, couchée et debout, est normalisée à 140/80 mm de Hg. La tolérance clinique a été parfaite ; une épreuve d'hyperglycémie provoquée de contrôle a été normale en fin de traitement. (Elle avait été prescrite car la glycémie avant et après traitement était passée de 0,95 à 1 g/l).

o

Observation n° 34 -

Madame M. a 59 ans ; elle présente une HTA essentielle connue depuis six ans. La TA est à 180/100 mm de Hg. L'urographie intra-veineuse est normale. Il existe une insuffisance rénale débutante. La clearance de l'urée est diminuée à 47 ml/mn ; l'examen du fond d'oeil montre un stade I ; la PAR est de 35 mm de Hg. L'électrocardiogramme est normal. Le bilan humoral est sensiblement normal, seule l'urée est un peu augmentée à 0,40 g/l. La malade ne souffre d'aucun trouble fonctionnel.

Pendant deux mois, Madame M. reçoit deux comprimés par jour de CATAPRESSAN. En fin de traitement la TA est : couchée : 170/90
débout : 150/80 mm de Hg.

Les autres examens n'ont pas varié.

Le traitement a dû être abandonné du fait

d'une forte somnolence ressentie par la malade durant ces deux mois.

o

Observation n° 44 -

Monsieur S. a 38 ans. Il présente une HTA essentielle connue depuis trois ans. Avant traitement, il est hospitalisé pour subir un bilan complet (une artériographie rénale s'est avérée être normale).

La TA est à 180/110 mm de Hg. Le fond d'oeil présente un stade I. La PAR est à 50 mm de Hg, l'électrocardiogramme est normal.

Les examens humoraux sont normaux. Le malade ne se plaint d'aucun trouble fonctionnel. Il reçoit pendant dix jours deux comprimés par jour de CATAPRESSAN. A la fin du traitement la TA est à 180/100 couché, et à 170/100 mm de Hg debout. Les examens biologiques de contrôle ne montrent aucune modification depuis le traitement. Ce dernier a été parfaitement toléré. Conclusion : résultats nuls sur les chiffres tensionnels.

-:-

CONCLUSIONS

Le CATAPRESSAN, nouveau médicament hypotenseur dérivé de l'imidazoline, présente un double intérêt. En pharmacologie, il permet d'élargir la connaissance que nous avons du système nerveux autonome et de sa propre régulation. Mais surtout sur le plan thérapeutique, le CATAPRESSAN est une arme nouvelle, pratique, efficace et particulièrement intéressante.

Ce nouveau produit est indiqué dans toutes les formes d'HTA permanentes et surtout pour équilibrer l'HTA essentielle.

Les comprimés de CATAPRESSAN sont dosés à 150 microgrammes de principe actif (St 155). Ils conviennent au traitement ambulatoire de l'HTA permanente. La posologie efficace semble être de trois comprimés par jour, en trois prises.

Le CATAPRESSAN sous forme injectable permet le plus souvent d'agir avec une rare efficacité contre les HTA sévères et malignes. La posologie est d'une ampoule contenant 150 microgrammes de St 155, toutes les 8 heures en injection intra-musculaire. Les voies intra-veineuses ou sous-cutanées ne semblent pas présenter plus d'avantages que la voie intra-musculaire.

La tolérance humorale est parfaite. Le CATAPRESSAN ne présente pas de toxicité particulière pour l'équilibre glucidique. Il n'a jamais été constaté d'hypotension orthostatique chez les malades traités par ce nouveau produit, même parmi ceux qui avaient présenté de tels troubles sous d'autres traitement médicamenteux. Enfin, il faut noter l'absence de troubles sexuels chez les malades de sexe masculin traités de façon ambulatoire.

Le seul effet secondaire notable du CATAPRESSAN est la sédation ou la somnolence. Elle est sans danger, habituellement bien supportée.

En règle générale, la somnolence s'atténue ou disparaît en quelques jours ou quelques semaines. Une certaine prudence est cependant nécessaire en début de traitement chez des malades appelés, par exemple, à conduire des véhicules automobiles. Par contre, il convient d'être réservé lorsque l'on désire administrer au Catapressan par voie parentérale à des malades ayant déjà présenté des antécédents psychiatriques de type dépressif.

Le traitement provoque fréquemment une sécheresse de la bouche permanente, pouvant être désagréablement ressentie par les patients.

Le Catapressan convient donc au traitement de l'HTA. L'association de ce produit avec des diurétiques peut permettre dans certains cas de diminuer la posologie, et donc d'améliorer la tolérance.

Nous concluerons en rappelant que l'HTA est une maladie chronique d'extrême fréquence et que, même si son étiologie est encore aujour-

d'hui inconnue, le médecin n'est plus complètement désarmé avec tout l'arsenal de médicaments à sa disposition.

Sur ce plan, l'emploi du CATAPRESSAN est parfaitement justifié. De toutes façons, il s'agit d'un traitement d'une durée indéterminée, adapté et contrôlé régulièrement à l'occasion de consultations périodiques.

Il est une nécessité de traiter les hypertendus et de les traiter de façon efficace. C'est ainsi que ce sera rendre service à ces malades que de leur assurer une survie prolongée et dans la mesure du possible à l'abri de redoutables complications et d'accidents évolutifs.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : P. MILLIEZ

Vu :
Le Doyen :
Signé : P. MILLIEZ

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

I - GENERALITES

1. L'hypertension artérielle permanente de l'adulte.
Revue du Praticien, tome XIX, n° 2.

2. MEYER P., MENARD J., MILLIEZ P.
Le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle essentielle.
Revue du Praticien, tome XVIII, n° 31 bis.

3. FROMENT A.
Une maladie grave : l'hypertension artérielle essentielle commune.
Vol. Thérap. des Entretiens de Bichat, 1969, pp. 31-33.

4. ATTALI J.R.
Hypertension artérielle.
Gazette médicale de France, Tome 76, n° 8, pp. 1623-1628.

o

II - PHARMACOLOGIE

1. HOEFKE W., KOBINGER W.
Pharmakologische Wirkungen des 2-(2,6-Dichlophénylamino)-2-imidazolin-hydrochlorids, einer neuen antihypertensiven Substanz.
Arzneimittel-Forsch. 16, 1038-1050 (1966).

2. GOGOLAK G., STUMPF Ch.
Wirkung von 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorids auf die EEG-Weckreaktion beim Kaninchen.
Arzneimittel-Forsch, 16, 1050-1052 (1966).

3. REHBINDER D., DECKERS W.
Biochemische Untersuchungen zur Resorption, Verteilung und Ausscheidung des 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorids bei der Ratte.
Arzneimittel-Forsch., 16, 1052-1053 (1966).

4. DELBRUCK O. (von)
Ergebnisse toxikologischer und teratologischer Tierversuche mit 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorid.
Arzneimittel-Forsch., 16, 1053-1055 (1966).

5. GRAUBNER W., WOLF M.
Kritische Betrachtungen zum Wirkungsmechanismus des 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorids.
Arzneimittel-Forsch, 16, 1055-1058 (1966).

6. NAYLER W.G., ROSENBAUM M., McINNES I., LOWE I.E.
Effect of a new hypotensive drug, St 155, on the systemic circulation.
Amer.Heart J., 72, 764-770 (1966).

7. KOBINGER W., WALLAND A.
Kreislaufuntersuchungen mit 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin-hydrochlorid.
Arzneimittel-Forsch., 17, 292-300 (1967).

8. KOBINGER W.
Über den Wirkungsmechanismus einer neuen antihypertensiven Substanz mit imidazolinstruktur.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. Pharmakol. u. Exp. Pathol., 258, 48-58 (1967).

9. SCHMITT H., SCHMITT H.
Localisation de l'effet hypotenseur du Catapressan (St 155).
Europ. j. Pharmacology, 6, 8-12 (1969).

10. LAUBIE M., SCHMITT H.
Effets hémodynamiques du St 155 chez le Chien hypertendu.
Arch. int. Pharmacodyn., 179, 23-35 (1969).

11. ONESTI G. et collègues :
Pharmacodynamic effects of a new Antihypertensive Drug, Catapres (St 155).
Circulation, XXXIX, Feb. 1969, 219-227.

III. ESSAIS CLINIQUES SUR LE CATAPRESSAN.

1. MICHEL D., ZIMMERMANN W., NASSEHI A., SERAPHIM P.
Erste Beobachtungen über einen antihypertensiven effect von St 155 am Menschen.
Deutsche medizinische Wochenschrift 91, 1540-1547 (1966).

2. DAVIDOV M., KAKAVIATOS N., FINNERTY F.A. Jr
The antihypertensive Properties of an

Imidazoline compound (St 155).
American Journal of Cardiology, 19, 125-126 (1967).

3. MICHEL D.
Erfahrungen mit Catapressan in der Hochdrucktherapie.
Dtsch. med. Wschr., 93, 1375 (1968).

4. SMET G., HOOBLER S.W., SENBAR S., JULIUS S.
Clinical observations on a new antihypertensive drug (St 155).
American Heart Journal, vol. 77, n° 4, pp. 473-478 (1969).

5. HEILMEYER L., HOLTMEIER H.J., PFEIFFER E.F.
Hochdrucktherapie. Symposion über 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazoline-hydrochlorid.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

-:-

SERMENT

-:-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confères si j'y manque !

-:-:-